Aus der II. Inneren Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Berlin
(Stellvertr. dirigierender Arzt: Prof. Dr. Werner Schultz)

Beobachtungen über ein krisenhaftes Ansteigen basophil punktierter Erythrocyten parallel einer Reticulocytenkrise bei perniciöser Anaemie unter Leberbehandlung

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des

Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Helmut Küster

aus Berlin

Tag der Promotion: 15. 5. 1941

Druck: Karl und Richard Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstr. 44

M 100

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Kreuz

Referent: Prof. Dr. Werner Schultz

Korreferent: Prof Dr. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550807_0122

Den Gegenstand dieser Arbeit bilden morphologische Befunde des Blutes bei perniciöser Anaemie.

Der zu Grunde liegende Krankheitsfall ist folgender:

Am 8. 11. 1940 wurde die 58-jährige Frau Ida Sch. in schlechtem Allgemeinzustand auf die II. Innere Abteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses eingeliefert. Die Einweisung war begründet durch die Schwere des Allgemeinzustandes. Die Einweisungsdiagnose lautete auf Anaemie. Von der Patientin konnte nur mit großer Mühe eine Anamnese erhoben werden, da sie völlig teilnahmlos dalag und nur sehr langsam und müde auf Fragen mit einzelnen Worten antwortete. Früher hatte sie angeblich keine ernsthaften Erkrankungen gehabt. Im Mai 1933 bekam sie die ersten Beschwerden in Form von zeitweisen Schwächezuständen, die damals anscheinend symptomatisch behandelt worden sind. Es stellte sich bereits 1933 auch ein Gefühl der Lähmung ein, und Patientin verspürte eine große Schwäche in beiden Beinen. Im Herbst desselben Jahres bekam sie häufig Ohnmachtsanfälle, und es wurde ihr schwer, die Treppe herunterzugehen. Im Frühjahr 1934 (4. 4. 34) wurde sie ins Robert-Koch-Krankenhaus eingewiesen. Dort wurde perniciöse Anaemie festgestellt. Therapeutisch bekam Patientin täglich 200 g rohe Leber zu essen, ferner Hepatopson liquidum und Leberspritzen. Später erhielt sie per injektionem ein Leber-Magenpräparat. Im Januar 1935 wurde sie als gebessert entlassen. Sie konnte jetzt im Laufstuhl umhergehen und war imstande, das Notwendigste in ihrem Haushalt zu versehen. Seit einigen Wochen wurde es wieder schlimmer, und die Patientin erschrak jedesmal stark beim Ertönen der Sirenen beim Fliegeralarm. Sie bekam häufig Aufstoßen, Herzunruhe und Gallebrechen und spürte dauernd einen Druck in der Magengegend. In allerletzter Zeit konnte Patientin nicht mehr gehen und bekam stets Ohnmachtsanfälle beim Hochhalten des Kopfes.

Befund: Patientin, die teilnahmlos daliegt und nur sehr langsam und müde auf Fragen antwortet, hat eine leicht blaß-strohgelbe Hautfarbe. Das Gesicht wirkt etwas gedunsen. Kopf frei beweglich. Nervenaustrittspunkte nicht klopfempfindlich. Pupillen reagieren auf

Licht und Convergenz. Mundhöhle: Gebiß stark defekt, glatte, atrophische Zunge, Tonsillen und Rachenring o. B. — Auf der linken Wange ein gut einpfennigstückgroßes, erhabenes Schorfknötchen und von dort etwa 5 cm weit radiäre Stränge, die nicht verschieblich sind und nicht schmerzen; Thyreoidea nicht vergrößert. Thorax: Symmetrisch, regelmäßige Atemexcursionen, Atembewegungen flach. Lunge: Sonorer Klopfschall, vesiculäres Atemgeräusch, vereinzelte Rasselgeräusche. Herz: Grenzen der Norm und dem Habitus entsprechend, systolisches Geräusch über der Herzspitze. Abdomen: Leber etwas vergrößert, Milz nicht deutlich palpabel; allgemeine starke meteoristische Auftreibung des Leibes; Nierenlager frei. Extremitäten und Zentralnervensystem: Patellarsehnenreflex und Achillessehnenreflex beiderseits fast nicht auslösbar; Abdominalhautreflexe schwach auslösbar; Riva Rocci 108/56 mm. Im Urin Albumen negativ, Saccharum negativ, Urobilinogen stark vermehrt. Im Sediment sind massenhaft Leucocyten, zahlreiche Epithelien und vereinzelte hyaline Zylinder. Blutbefund: Haemoglobin 31 %, Erythrocyten 1,06 Millionen, Färbeindex: 1,46, Leukocyten 15000, Reticulocyten 7 $^0/_{00}$. Die Differentialzählung ergibt 1 Eosinophilen, 1 Promyelocyten, 4 Stabkernige, 66 Segmentkernige und 28 Lymphocyten, Anisocytose, Poikilocytose. Cholesterin 135 mg %, Tacata negativ, Reststickstoff 36 mg %, Blutsenkung 35 : 75 mm. Wassermann-Reaktion in vier Ableitungen negativ.

Ophthalmologische Untersuchung ergibt Motilität o. B. Brechende Medien o. B. Fundus: Beiderseits Papillen unscharf begrenzt, verwaschen, besonders nasal, oben und unten blaß; keine meßbare Prominenz, mäßiges peripapilläres Oedem. Mehrere nicht mehr frische, strichförmige und flächenförmige Blutungen, die sich zentral aufzuhellen beginnen; Gefäße stark geschlängelt und blaß. Der Fundus zeigt eine hellgelbliche Nüance des Rot (Fundus anaemicus).

Therapeutisch erhielt Patientin die ersten drei Nächte 0,01 Pantopon per os und die ersten zwei Tage je ein Belladonnasuppositorium zu 0,03. Wegen des schlechten Allgemeinzustandes bekam sie am zweiten Tage eine Bluttransfusion von 400,0 ccm, die sie komplikationslos vertrug. Vom vierten Tage an erhielt sie täglich 3 x 15 Tr. Salzsäure in Fruchtsaft, und außerdem zunächst 5 Tage je 4,0 Pernaemyl per injektionem. Patientin erhielt breiige Diät.

Die folgende Tabelle zeigt die Resultate der Blutuntersuchungen.

Ich habe alle diejenigen Blutkörperchen, die nicht die normale Bisquitform aufweisen, zu den Poikilocyten gezählt. Demnach sind in der Tabelle alle Poikilocytenzahlen gleichmäßig etwas überhöht, weil auch Formen dabei sind, die genetisch und morphologisch nicht zu den Poikilocyten im engeren Sinne der Schultz-Buding'schen Theorie gehören. — Diese Theorie schließt nicht aus, daß von der normalen Bisquitform abweichende, mehr megalocytäre Formen aus verkleinerten Megaloblasten resultieren.

Datum	Therapie	Haemoglobin	Erythrocyten	Poikilocyten	Reticulocyten	Poikilocytäre Formen der Gesamtreticulocyten	Basophil punktierte Erythocyten der Gesamterythrocyten	Poikilocytäre Formen der basophil punktierten Erythrocyten
		%	Mill.	%	‰	%	‰	%
8. 11. 40		31	1,06	15	7	15	1	0
			ante transfusionem					
9. 11. 40	400,0 Transf.	31	1,07	14	5	10	4	0
10. 11. 40		39	1,59	18	8	12	1	0
11. 11. 40	3 x 15 Tr. 4,0 Pernaemyl	38	1,52	20	4	18	2	1 Poik.
12. 11. 40	Salzsäure 4,0 „	37	1,54	16	9	20	0	0
13. 11. 40	tägl. 4,0 „	40	1,61	17	2	15	2	0
14. 11. 40	„ 4,0 „	36	1,68	15	37	9	5	10
15. 11. 40	„ 4,0 „	36	1,64	8	256	5	26	60
16. 11. 40	„	38	1,61	7	252	5	13	56
17. 11. 40	„	39	1,63	8	226	4	7	6
18. 11. 40	„	42	1,79	7	186	2	2	1 Poik.
19. 11. 40	„	45	1,90	5	70	3	1	0
20. 11. 40	„	46	2,00	4	30	4	1	0
21. 11. 40	„	47	2,09	6	80	4	4	20
22. 11. 40	„	50	2,19	7	104	6	3	1 Poik.
23. 11. 40	„	51	2,38	7	80	4	0	0
24. 11. 40	„	51	2,42	6	64	5	1	0
25. 11. 40	„	52	2,60	4	55	3	1	0
26. 11. 40	„	51	2,53	4	30	5	0	0
27. 11. 40	„ 4,0 Pernaemyl	50	2,40	5	26	4	2	0
28. 11. 40	„ 4,0 „	55	2,71	5	20	4	0	0

Aus der Tabelle ist zunächst ersichtlich, daß die Bluttransfusion eine flüchtige Besserung des Blutbildes ergab, und zwar einen Haemoglobinanstieg von 31 % auf 39 % und einen Erythrocytenanstieg von 1,07 Millionen auf 1,59 Millionen. Nach einigen Tagen der Lebertherapie stiegen — der Erwartung entsprechend — die Haemoglobin- und Erythrocytenwerte weiter an, und die erwartete Reticulocytenkrise mit 256 ‰ trat am 5. Tage der Pernaemylinjektionen ein, nachdem am 4. Tage bereits 37 ‰ erreicht waren. Gleichzeitig fanden sich erhöhte Werte von basophil-punktierten Erythrocyten, die am selben Tage 26 ‰ erreichten, während sie sonst zwischen 1 ‰ und 5 ‰ lagen.

Nägeli fand die basophile Punktierung nur zeitweise häufig, sehr oft ganz spärlich, ab und an völlig fehlend; dabei gehört das reichliche Vorkommen zu den Seltenheiten, weshalb Nägeli der Ansicht ist, daß die basophile Punktierung bei Biermer'scher Anaemie „gar keine Rolle" spielt. Nägeli fand also zeitweise auch basophilpunktierte Erythrocyten, hat aber anscheinend nicht untersucht, zu welchem Zeitpunkt die basophile Punktierung auftritt.

Aehnliche Ergebnisse hat schon Hellfried Rosegger vor fünf Jahren erzielt. Er fand besonders häufig basophile Punktierung im Beginn des Remissionsstadiums bei Perniciosa. R. nimmt an, daß ihr Vorkommen wohl Ausdruck eines erhöhten Reizzustandes des Knochenmarks ist, und daß die basophile Punktierung durch „Kontraktion" aus der polychromatischen Substanz entstanden ist. Er gelangte zu dieser Anschauung durch Färbung von Blutpräparaten und Sternalpunktaten mit Giemsalösung im abgestuften P_H und fand, daß basophile Tüpfelung und Polychromasie bei etwa $P_H = 4{,}1$ ihren Färbeumschlagspunkt und mithin ihren isoelektrischen Punkt haben. Ebenso macht die Supravitalfärbung (also die Substantia reticulofilamentosa) bei Nachfärbung mit Giemsa dieselben Farbänderungen bei $P_H = 4{,}1$ mit.

Die Darstellbarkeit der basophilen Substanz mit gepufferten Farblösungen ergab nach H. Brückner wiederum ihr Optimum in dem Bereiche der Wasserstoffexponenten von 6,6—7,0.

Einen Einfluß der Wasserstoffdissociation stellte auch Giuseppe Varcellana fest. Er ließ Blutausstriche auf Eis langsam trocknen, und während der Trocknung wurden sie einerseits einer Sauerstoff- oder Ozonatmosphäre, andererseits einer Wasserstoff-Kohlensäure-Schwefelsäureanhydrid- oder Acetaldehydatmosphäre ausgesetzt. Die im Sauerstoff oder Ozon getrockneten Blutkörperchen zeigten eine starke Neigung zur Basophilie; die den reduzierenden Einflüssen ausgesetzten waren jedoch stärker acidophil, als dies normalerweise der Fall ist. Der Grund für dieses verschiedenartige Verhalten ist offenbar in einer Aenderung des P_H zu suchen. Im oxydierenden Milieu wird die basische Dissociation des Haemoglobins zurückgedrängt und damit seine Affinität zu den basischen Farbstoffen erhöht.

Im reduzierenden Milieu hingegen kommt es zur Zurückdrängung der sauren Dissociation und damit zu einer Steigerung des Säurebindungsvermögens. Die unter pathologischen Umständen auftretenden Erscheinungen der Basophilie, Polychromatophilie und der basophilen Granulationen sind wahrscheinlich ein Ausdruck einer unter diesen Bedingungen bestehenden Aenderung der oxydativen Prozesse im Bereiche der Blutkörperchen.

Yasutiko Hayani hat bei gesunden Menschen keine basophil-punktierten Erythrocyten im peripheren Blutbild feststellen können, sondern er fand, daß nur bei Menschen, deren Blut erhöhten Fettgehalt, besonders in den Erythrocyten, aufweisen, sich basophile Erythrocyten erkennen lassen, wenn man die Blutfette nicht durch fettlösende Mittel auflöst. Nägeli vertritt die Auffassung, daß basophil-punktierte Erythrocyten die Produkte einer embryonalen oder pathologischen Reaktion des Knochenmarkes sind; sie sind klinische Zeichen einer pathologischen Regeneration. Nach Nägeli findet man häufig im Blute Erythrocyten, deren Leib nach Fixation der Zelle zahlreiche gröbere und feinere, mit basischen Farbstoffen intensiv färbbare, rundliche oder eckige Körnchen und Stippchen aufweisen. Bald sind nur wenige vorhanden, und dann sind sie fast immer ziemlich groß und eckig, bald ist ihre Zahl eine bedeutende, und dann sind die Körnchen

klein; indessen gibt es alle Zwischenstadien und alle Mischungen. Ab und zu sind die Körner ringförmig um einen nicht mehr intakten Normoblastenkern oder reihenförmig angeordnet, sodaß die Stellung genau einem Ringkörper entspricht.

Foà und v. Noorden hatten die basophile Punktierung der Roten zuerst gesehen, aber nicht weiter verfolgt. Askanazy, Schaumen und besonders Lazarus bemerkten die basophile Punktierung bei perniciöser Anaemie, leiteten die Körner vom Kernzerfall ab, sahen also in derartig veränderten Zellen jugendliche Elemente und erblickten daher im Vorkommen basophil punktierter Erythrocyten einen regenerativen Prozeß. In weite Kreise indessen gelangte die Kenntnis basophil gekörnter roter Blutkörperchen, als Behrendt, Borchardt, Straß; Hamel und Grawitz das konstante Vorkommen bei Bleiintoxikationen bekanntgegeben hatten. Die Frage nach Wesen und Bedeutung der basophilen Punktierung hat eine lebhafte Erörterung wachgerufen. Viele Autoren sahen in diesem Vorkommen den sicheren Beweis einer im peripheren Blute durch Gifte erzeugten Protoplasmadegeneration, vor allem Grawitz und z. T. seine Schüler, die sogar selbst für jene Fälle, in denen eine toxische Ursache des Auftretens basophil punktierter Erythrocyten nicht gleich gefunden werden konnte, das Wort von der „stets versteckt liegenden Giftwirkung" geprägt haben. Andere Autoren, so besonders Sabrazès, P. Schmidt, Nägeli, Lutoslawski, lehnen die degenerative Bedeutung der Veränderung aufs entschiedenste ab und vertreten die Ansicht, es handele sich um jugendliche Zellen; sie sehen in ihnen Elemente einer, wenn auch sicher pathologischen, Regeneration. Nägeli schreibt, daß die Lagerung der Punktationen in den Erythrocyten insofern bemerkenswert ist, als an haemoglobinfreien Stellen, z. B. bei starker Dellenbildung, niemals ein einziges Körnchen gesehen werden kann, sondern stets nur in der haemoglobinhaltigen Zone, wenn diese auch noch so schmal ist. Grawitz ist für eine Protoplasmadegeneration eingetreten, entstanden durch Gifteinfluß, und er hat seine Anschauung hauptsächlich durch tinktorielle Verschiedenheiten begrün-

det, in dem bei Romanowsky-Färbungen die Punktationen blau, die Kerne rot, bei Pyronin-Methylgrünfärbung die Punktierung rot, die Kerne blau-grün erscheinen.

Darüber, ob die basophile Substanz als ein Zeichen der Regeneration oder der Degeneration zu werten, und ob sie caryogener oder plasmogener Abkunft ist, stellte Hilde Damm Untersuchungen über die Urform der basophilen Substanz im lebenden Erythrocyten an. Die Untersuchungen wurden an Meerschweinchen ausgeführt, in deren Blut durch subcutane Vorbehandlung mit Bleiacetat reichlich Polychromasie und basophile Punktierung aufgetreten waren. Die Untersuchungen mittels Osmiumfixierung führten zu der Annahme, daß die basophile Substanz im zirkulierenden Blute kolloidal im Erythrocyten verteilt ist; mit dem Austritt aus der Blutbahn kommt es zur Ausfällung der kolloidal verteilten Substanz. Eine Struktur war in dem lebenden Erythrocyten nicht zu erkennen, was dafür spricht, daß die Erscheinungsformen der basophilen Substanz doch mehr oder weniger Kunstprodukte sind. Bei sofort fixierten Ausstrichen ist keine Struktur zu erkennen. Resistenzversuche mit nachträglicher Färbung führten zu der Annahme, daß die polychromatischen resistenter, die basophil punktierten dagegen junge Erythrocyten mit verminderter Resistenzfähigkeit sind. Je geschädigter ein basophiler Erythrocyt ist, um so mehr zeigt er die Neigung, zu einem basophil punktierten zu werden. Er spricht eben auf die einwirkenden Faktoren anders an, als ein eben aus der Blutbahn ausgetretener, widerstandsfähiger polychromatischer Erythrocyt. Die basophile Substanz der Erythrocyten scheint dem Spongioblasten der übrigen somatischen Zellen zu entsprechen. Bei jungen Erythrocyten ist das Spongioplasma stark ausgeprägt und schwindet lytisch mit dem Aelterwerden des Erythrocyten. Zusammenfassend kommt D. zum Schlusse, daß die Urform der basophilen Substanz des Erythrocyten sowohl im zirkulierenden Blut, als auch in den Blutbildungsstätten die kolloidale Verteilung im Erythrocyten zu sein scheint, gleichgültig, ob bei den Darstellungsmethoden die basophile Substanz als vitale Netz-

struktur, Polychromasie oder basophile Punktierung auftritt.

Jòn Steffensen ist der Ansicht, daß im Blutkörperchen ein Spongioplasma vorhanden ist, das mit Haemoglobin gefüllt ist. An das vom Spongioplasma gebildete Netz ist die basophile Substanz gebunden, die in Gallepräparaten als Granulation erscheint, während im frischen, nicht haemolysierten Blutkörperchen die polychromatische Färbung daraus entsteht. Die basophile Punktierung in den roten Blutkörperchen tritt durch Eintrocknung in Folge Aenderung der kolloidalen Faser auf.

Durch Versuche prüfte G. Varcellana die Frage, ob die schwächere oder stärkere Oxydation des Präparates durch den Luftsauerstoff verschiedene Basophilie ergäbe. V. stellte vom gleichen Individuum Blutausstriche nach der üblichen Technik her, die zum Teil bei 20° (Dauer des Eintrocknens 5 10 sec.), zum Teil eine Stunde lang bei + 3° bis + 5°, nachher bei Zimmertemperatur getrocknet wurden. Letzteres Verfahren wurde unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt: 1. in einem Rezipienten, der mit der Außenluft kommunizierte, 2. in einer Glasglocke, in welcher die Luft durch Sauerstoff ersetzt war, 3. dieselbe Anordnung, wobei in der luftarmen Glasglocke O aus H_2O_2 erzeugt wurde, 4. in einem mit Ozon gefüllten Rezipienten, 5. in einem Rezipienten mit CO_2 gefüllt, 6. mit Schwefelsäureanhydrid, 7. mit Acetaldehyd, 8. mit nascierendem Wasserstoff usw. Alle Präparate wurden nach dem Eintrocknen fixiert und gefärbt, entweder nur nach May-Grünwald oder kombiniert. Schöne Rotfärbung der roten ist nur zu erhalten bei rascher Fixation. Ausstriche aus dem mit Luft geschütteltem Venenblut ergaben ebenso stets basophile Färbung der Erythrocyten. Erythrocyten, welche der Einwirkung von Ozon ausgesetzt waren, färbten sich tiefblau. Diejenigen Erythrocyten, auf die reduzierende Substanzen (H CO usw.) eingewirkt hatten, zeigten lebhafte bis intensiv rote Färbung. Diese Erscheinungen sind auf die Aenderungen des Haemoglobins zurückzuführen, die dieser Ampholyt unter Oxydation bzw. Reduktion erfährt. Varcellana hält es für möglich, daß das, was als Baso-

philie und Polychromasie der roten beschrieben wird, auf so bedingte Veränderung der Färbbarkeit der reifen Erythrocyten zurückzuführen ist.

Lionel E. H. Whitby erklärt das Auftreten der basophilen Punktierung als Zeichen einer weniger starken physiko-chemischen Aenderung des polychromatischen Materials.

Die basophile Punktierung leitet C. Kreibich vom Kern ab, weil sie sich mit Methylgrün-Pyronin rot färbt, wie die Nucleolen, durch deren Mitwirkung sie in das Protoplasma treten sollen. Mit anderen Farbstoffen kann man eine gleichartige metachromatische Färbung von Kern und basophilen Granulis erzielen und erkennen, daß die gestielten Körnchen auf „lichten Streifen" den Kern verlassen. Die Polychromasie entsteht nach Kreibich durch Auflösung der Körnchen oder auch durch Durchtritt gelöster Kernsubstanz in das Protoplasma.

Kehren wir nun zu meinem Falle zurück.

Um die Höhe der basophil punktierten Erythrocyten von 26 $^0/_{00}$ der gesamten Erythrocyten in unserem Falle beurteilen zu können, müssen wir Vergleichswerte von Gesunden heranziehen.

Ernest H. Falcomer fand von 205 Gesunden bei 50 keine basophile Punktierung, der höchste Wert bei Gesunden betrug 400 auf eine Million Erythrocyten, also 0,4 $^0/_{00}$

Daß kleine Knochenmarksreize erhöhte Basophilie ergeben, weist Georg Walterhöfer nach. Er zeigt, daß bei Kaninchen, die durch kleine Giftdosen anaemisiert und durch Nackenschlag getötet wurden, im roten Knochenmark massenhaft basophil granulierte Erythrocyten nachgewiesen werden können, und zwar findet sich die basophile Punktierung vorwiegend in Normoblasten. Mit der Zunahme des Alters der Normoblasten zeigt dieselbe eine deutliche Aenderung ihres Aussehens. Durch peripher einwirkende Schädigungen kann die basophile Granulation im Blut zum Verschwinden gebracht werden. So verschwindet sie z. B. im Verlauf von ca. 24 Stunden vollständig im Blut eines durch Abschnürung vom Blutkreislauf völlig abgetrennten

Kaninchenohres. Georg Volk stellte fest, daß basophile Punktierung immer dann auftritt, wenn es sich um „Blutzerfallsanaemie" handelt, falls Blutzerfallsprodukte, zu denen Volk auch das Eisen rechnet, in der Blutbahn kreisen. So tritt basophile Punktierung auch bei Haematomen und bei Bluttransfusionen eigenen und artfremden Blutes auf. Die Wirkung derartiger Zerfallsprodukte hält Volk nicht für „toxisch", sondern für natürliche Knochenmarksreizung.

Nach Weidenreich ist basophile Punktierung im Knochenmark des Erwachsenen nur so reichlich vorhanden wie im Blute.

Ich fand in meinem Falle eine erhöhte Anzahl von basophil punktierten Erythrocyten im Remissionsstadium. Diese kann man sich entweder durch eine Reaktion auf die Noxe als Folge der Schädigung des Knochenmarkes erklären, die bei der perniciösen Anaemie vorhanden ist, oder aber durch einen Knochenmarksreiz durch die einsetzende Lebertherapie. Es können nun erhöht basophil punktierte im Knochenmark gebildet werden, oder aber es werden die im Knochenmark bereits vorhandenen basophilen ausgeworfen. Nach den neueren Untersuchungen von Schultz und Buding handelt es sich in meinem Falle höchstwahrscheinlich um die Ausstoßung bisher noch retinierter Megaloblastenprodukte. Jedenfalls gehen die basophil punktierten Erythrocyten innerhalb von drei Tagen (siehe Tabelle!) wieder zur Norm zurück. Die Reticulocyten gehen nicht im gleichen Tempo zurück, sondern fallen langsamer ab. Wir haben hier also eine regelrechte Krise der basophil punktierten Erythrocyten vor uns.

Ich untersuchte fortlaufend die Poikilocytose, und zwar vom gesamten roten Blutbild, ferner von den Reticulocyten und schließlich noch von den basophil punktierten Erythrocyten. Während die Poikilocytose sich unter Einwirkung der Lebertherapie besserte, und während der Reticulocytenkrise nur noch etwa halb so stark war wie im Anfang, und auch die Poikilocytose der Reticulocyten sich ähnlich verhielt, fand ich eine Poikilocytose von mehr als der Hälfte bei den basophil punktierten Erythrocy-

ten zur gleichen Zeit. Dieser Befund ist außerordentlich bemerkenswert. Die poikilocytären Formen der basophil punktierten Erythrocyten sinken im Gegensatz zu den Poikilocyten des gesamten roten Blutbildes schnell wieder ab. Dieses schnelle Absinken der Poikilocyten beruht augenscheinlich auf der Normalisierung der Erythrocytenbildung. Die von Schultz und Buding geschilderten Vorgänge an den Megaloblasten, auf die ich weiter unten eingehe, treten im Moment der Normalisierung gegenüber der normalen Erythrocytenbildung zurück.

Bekanntlich erklärte man die Poikilocytose durch Abschnürungsprozesse am roten Blutkörperchen. Es sind daher Schizozyten erzeugt durch abnormes, nicht isotones Blutserum, wie Nägeli ausführt. „Doch dürfte die Isotoniestörung hauptsächlich dann diese Schädigung verursachen, wenn das Mark abnorm wenig widerstandsfähige Elemente gebildet hat." Nägeli fügt hinzu, daß durch Erhitzen des Blutes Poikilocytose hervorzurufen ist, daß Schizozyten entstehen, wie es weiter heißt, in der Peripherie, nicht im Knochenmark.

Auch Ellis Sp. Kanellis fand, daß man Poikilocytose künstlich hervorrufen kann: erstens durch Erhitzen des Blutes, zweitens durch Behandlung desselben mit Lecithin und Cholesterin. Höchstwahrscheinlich sind es Konzentrationsveränderungen der Lipoide im Blute, die bei Anaemien Poikilocytose veranlassen. Es wurden zu den Versuchen dünne Lecithin- und Cholesterinlösungen, sowie Bindungen beider, benutzt, zu denen normales Blut hinzugefügt wurde. Dann wurden gefärbte Ausstrichpräparate des so vorbehandelten Blutes untersucht.

Whitby und Britton definieren Poikilocyten als abnorm geformte Erythrocyten, deren am meisten charakteristische Gestalt birnenförmig ist. Wahrscheinlich sind die kleinen Poikilocyten in Wirklichkeit Erythrocytenfragmente. Der Prozeß der Fragmentation ist von Sabian an lebenden Körperchen beobachtet. Nach der Auffassung der Engländer können die roten Blutkörperchen durch erlittene Reibung in der peripheren Zirkulation fragmentiert und zerbrochen werden, „trehed to bits" (Payton Rous). Bei dem Vorgang der Fragmentation wird ein

langer Fortsatz vorgetrieben, der schließlich abgetrennt einen Mikrocyten loslöst. Auch Schulten steht auf dem Standpunkt, daß die Poikilocyten sicher nicht als solche im Knochenmark, zum Teil aber wohl intravital im Blute entstehen. Andere Zellen nehmen die Formabweichung aber offenbar erst an beim Ausstreichen, Fixieren und Färben; sie sind also bis zu einem gewissen Grade Kunstprodukte. Das beeinträchtigt aber nicht ihre Bedeutung, denn ihr Auftreten beweist eine abnorme Deformierbarkeit der Zelle. Dagegen vermutet Arneth die Bildungsstätte der Poikilocyten im Knochenmark und hält deren Bildung in der Peripherie für sehr unwahrscheinlich.

In letzter Zeit haben nun Werner Schultz und Buding ganz neue Erkenntnisse zur Frage der Poikilocytenentstehung mitgeteilt, die erheblich von den bisherigen Anschauungen abweichen. Sie haben Sternalmark eines anscheinend unvorbehandelten Perniciosafalles untersucht. Ein Ausstrich des Sternalmarks wurde nach Fixierung mit Methylalkohol mit Giemsa gefärbt. Es fielen sehr zahlreiche Megaloblasten auf, teils einzeln, teils in Gruppen. Schultz fand nun auffällige Sprossungserscheinungen des Protoplasmas. Das Protoplasma ist entweder am Rande wulstig vorgetrieben oder zungenartig vorgewölbt, oder es findet sich ein feiner Faden an der Peripherie des Protoplasmas. Dieser führt zu einem runden basophilen oder polychromatophilen Abschnürungsprodukt. Das am Ende des Fadens hängende Gebilde kann birnenförmig sein. Eine fädige Ausziehung kann bis über 100 μ Länge annehmen. Diese Auseinanderziehung ist offenbar die Folge eines von außen wirkenden Druckes von Zellelementen der Nachbarschaft. An solchen Fäden findet man vielfach Abschnürungsprodukte aufgereiht. Diese zeigen in der Projektion walzenförmige, hin und wieder auch sichelförmige Gebilde. Manchmal kommt auch eine Handspiegelform des Megaloblasten vor. Eine solche entsteht, wenn eine Zellsprosse sehr lang zungenförmig vorgestreckt ist. Häufig trennt sich die zusammengeballte Protoplasmamasse von einem nur noch von wenig Protoplasma umhüllten Kern, die Zelle „entleibt" sich unter dem Drang zur Peripherie, welcher bekanntlich das erythrocytäre System beherrscht.

Sehr verschieden ist die Größe der abgeschnürten Protoplasmasprossung. Sie schwankt zwischen Mikrocytengröße und Ausdehnungen von mehr als 20 μ Länge und 5—10 μ Breite. Im Knochenmarksausstrich fanden Schultz und Buding reichlich megalocytäre, poikilocytäre und mikrocytäre Gebilde, die an einem oder an beiden Enden fädige Anhänge besaßen und dadurch ihre Herkunft erkennen ließen. Diese Absprengungen zeigten übrigens alle Farbschattierungen vom Tiefblau bis zur Orthochromasie, entsprechend dem farbigen Verhalten der Megaloblasten. Ein großer Teil der Megalocyten, Poikilocyten und Mikrocyten sind in Wirklichkeit „Blastopodiocyten" (W. Schultz). Bei der Betrachtung des Verhältnisses von Normoblasten und Megaloblasten im Knochenmark ergab sich, daß die normale Erythrocytenbildung unter Zellverkleinerung, Pyknose und Karyolyse des Kernes in starkem Umfange durch die abnorme Produktion atypischer haemoglobinhaltiger Gebilde ersetzt ist. Die riesigen Megaloblasten liefern auf dem Wege der Kernpyknose und Karyolyse nicht in übermäßig großem Umfange erythrocytäre Elemente. Manchmal weist ein Megaloblast bis zu 6 fädigen Anhängen auf, deren periphere Produkte den Zusammenhang mit der Zelle verloren haben. Das gibt einen Begriff von dem Umfang dieser atypischen Blutzellbildung, wenngleich man berücksichtigt, daß eine umfangreichere Protoplasmaabsprengung vorübergehend durch mehrere Zügel festgehalten wird. W. Schultz und Buding haben in ihrer Arbeit „Ueber eigenartige Knochenmarksbefunde bei perniciöser Anaemie" auch einen basophilen Poikilocyten im Blutpräparat abgebildet.

Das Vorhandensein poikilocytärer basophil punktierter Erythrocyten spricht unter Zugrundelegung der Theorie von Schultz und Buding für eine plasmatische Entstehung der basophilen Punktierung; denn poikilocytäre Abschnürungen gehen in der Regel in kernfreien Zonen vor sich. Die basophile Punktierung kann außerdem wenigstens teilweise auf Kernabsplitterung beruhen.

Zusammenfassung.

I. Im Falle der an perniciöser Anaemie erkrankten 58-jährigen Frau Ida Sch. stiegen während der Reticulocytenkrise die basophil punktierten Erythrocyten im roten Blutbild bis auf 26 ‰ an.

II. Während der Reticulocytenkrise ging die Zahl der Poikilocyten im roten Blutbild beträchtlich zurück, was auf die Normalisierung des roten Blutbildes durch Pernaemylinjektion zurückzuführen ist.

III. Bei der Krise der pasophil punktierten Erythrocyten fällt die Gegenwart einer großen Zahl von Poikilocyten mit basophiler Punktierung auf.

IV. Das rasche Absinken der nicht punktierten Poikilocyten beruht offenbar auf der Normalisierung der Erythrocytenbildung.

V. Etwas schwerer zu erklären ist das relativ stärkere Auftreten basophil punktierter Poikilocyten während einer krisenhaften Steigerung der pasophil punktierten Erythrocyten überhaupt. — Im Zusammenhang mit der Theorie von Schultz und Buding könnte es sich um die Ausstoßung bisher noch retinierter Megaloblastenprodukte handeln.

VI. Die Krisis der basophil punktierten Erythrocyten ist der Ausdruck eines pathologischen Regenerationsvorgangs. Die basophile Punktierung ist im geschilderten Falle vermutlich plasmatischen Ursprungs.

Literaturverzeichnis.

Arneth, J.: Diagnose und Therapie der Anaemie. Würzburg 1907.
Askanazy: Zeitschr. f. klin. Med. 1907.
Behrendt: Dtsch. Med. Wschr. 1899.
Borchardt: zit. bei Bloch 1901.
Brückner: H. Arch. f. Hyg. 99, 1928.
Buding, Adelbert: Med. Klinik 1941.
Damm, Hilde: Fol. haemat. 53, 1934.
Falcomer, Ernest, H.: Ann. int. med. 12, 1939.
Foà: Beiträge zur path. Anat.. und zur allgem. Path. 5, 1889.
Grawitz: Lehrbuch 1900.
Hamel: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 67, 71.
Hayani, Yasuhiko: Mitt. med. Akad. Kioto, 19, 1937.
Kanellis, Ellis, Sp.: Med. Klinik 1926..
Kreibich, C.: Berl. klin. Wschr. 1921.
Lutoslawski: Inaug.-Dissertation, Zürich 1904.
Nägeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, Berlin 1931.
v. Noorden: Charité-Anal. 1892.
Rosegger, Hellfried: Klin. Wschr. 1936.
Sabrazès: Fol. haemat. 5.
Schaumann: Zur Kenntnis der sogen. Botriocephalus-Anaemie, Berlin 1894.
Schmidt, P.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 96.
Schultz, Werner und Buding, Adalbert: Dtsch. med. Wschr. 1940.
Steffensen, Jon: Med. Afd. B. Hosp. tid. 1934.
Strauss: Dtsch. med. Wschr. 1900.
Varcellana, Giuseppe: Ateneo pern. 1933.
Volk, Georg: Dtsch. med. Wschr. 1925.
Walterhöfer, Georg: Zeitschr. f. klin. Med. Band 78, 1913.
Weidenreich: Arch. f. mikr. Anast. 72, 1908, Fol. haemat. 3.
Whitby, Lionel E. H. und Britton, C I. C.: Lancet 1933, I und Disorders of the blood. London, 1935.

Lebenslauf

Am 27. Juli 1912 wurde ich als Sohn des Lehrers Walter Küster und seiner Ehefrau Else, geborene Wesenberg, in Berlin geboren. Das Reifezeugnis erhielt ich im März 1931 am hiesigen Falk-Realgymnasium. Anschließend studierte ich Biologie und später Medizin. Das Physikum bestand ich im Herbst 1934 und das Staatsexamen am 8. Juni 1939. — Meine gesamte Studienzeit verbrachte ich in Berlin. Seit dem 8. Juni 1939 bin ich im Rudolf Virchow-Krankenhaus tätig.

Die Bestallung als Arzt wurde mir am 1. September 1939 erteilt.